

#4  
04C 04101  
32  
PATENT  
1422-0449P

IN THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant: Eiichi Iishi et al  
Appl. No.: 09/697,329 Group: Unknown  
Filed: October 27, 2000 Examiner: UNKNOWN  
For: ANHYDROUS MIRTAZAPINE CRYSTALS AND  
PROCESS FOR PREPARING THE SAME ✓

LETTER

Assistant Commissioner for Patents  
Washington, DC 20231

December 12, 2000

Sir:

Under the provisions of 35 U.S.C. § 119 and 37 C.F.R. § 1.55(a), the applicants hereby claim the right of priority based on the following applications:

<u>Country</u>	<u>Application No.</u>	<u>Filed</u>
JAPAN	11-333049	November 24, 1999
JAPAN	2000-067476	March 10, 2000

A certified copy of the above-noted applications are attached hereto.

If necessary, the Commissioner is hereby authorized in this, concurrent, and future replies, to charge payment or credit any overpayment to Deposit Account No. 02-2448 for any additional fee required under 37 C.F.R. §§ 1.16 or 1.17; particularly, extension of time fees.

Respectfully submitted,

BIRCH, STEWART, KOLASCH & BIRCH, LLP

By M. J. N. 36,623  
Gerald M. Murphy, Jr., #28,977

GMM/CAM/gh  
1422-0449P

P.O. Box 747  
Falls Church, VA 22040-0747  
(703) 205-8000

Attachment

日 本 国 特 許 庁  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

Eiichi Tishi et al.  
09/097,329 #4  
October 23, 2000  
1422-449P  
Birch, Stewart,  
Kolassch & Birch  
703-205-8000

142

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application:

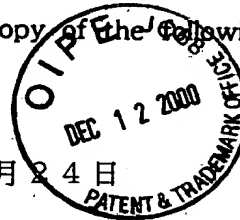
1999年11月24日

出 願 番 号  
Application Number:

平成11年特許願第333049号

出 願 人  
Applicant(s):

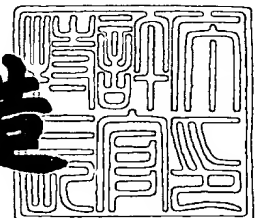
住化ファインケム株式会社



2000年11月10日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2000-3093917

【書類名】 特許願

【整理番号】 SF-11-019

【提出日】 平成11年11月24日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D223/14

【発明者】

【住所又は居所】 大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化ファインケム株式会社総合研究所内

【氏名】 井石 栄一

【特許出願人】

【識別番号】 592120519

【氏名又は名称】 住化ファインケム株式会社

【代理人】

【識別番号】 100095832

【弁理士】

【氏名又は名称】 細田 芳徳

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 050739

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9207246

【プルーフの要否】 要

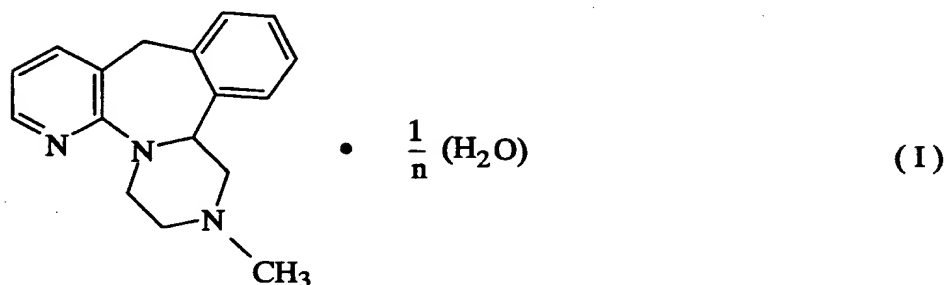
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ミルタザピン水和物およびそれを用いたミルタザピンの製法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 (I) :

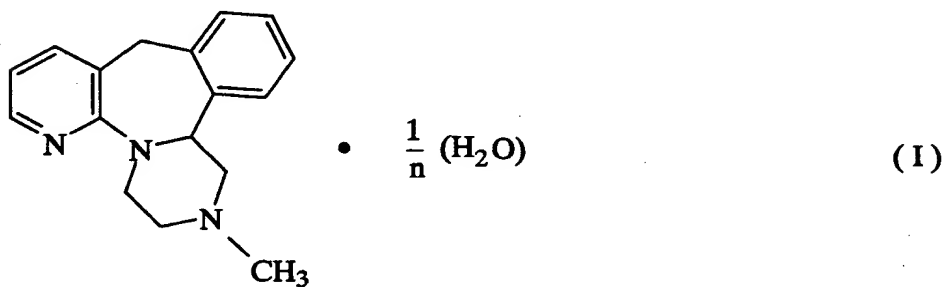
【化 1】



(式中、n は 1 ~ 5 の整数を示す)  
で表わされるミルタザピン水和物。

【請求項 2】 式 (I) :

【化 2】



で表わされるミルタザピン水和物を脱水することを特徴とするミルタザピンの製法。

【請求項 3】 ミルタザピンを有機溶媒を用いて脱水する請求項 2 記載の製法。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ミルタザピン水和物およびそれを用いたミルタザピンの製法に関する

る。さらに詳しくは、抗鬱剤として有用なミルタザピン（特公昭59-42678号公報等）の中間体として好適に使用しうるミルタザピン水和物およびそれを用いたミルタザピンの製法に関する。

【0 0 0 2】

【従来の技術】

ミルタザピンの純度を高める方法としては、ミルタザピンを石油エーテルなどから再結晶させる方法が提案されている（米国特許第4,062,848 号明細書）。

【0 0 0 3】

しかし、この方法に、純度が95～99%程度の粗製ミルタザピンを用いた場合、不純物が油状で析出するため、ミルタザピンの結晶化が阻害され、しかも高純度を有するミルタザピンを結晶化させることが困難となるという欠点がある。

【0 0 0 4】

従って、粗製のミルタザピンから高純度を有するミルタザピンを効率よく製造することができる製法の開発が待ち望まれている。

【0 0 0 5】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、前記従来技術に鑑みてなされたものであり、粗製ミルタザピンから高純度ミルタザピンを効率よく製造しうる方法を提供することを目的とする。

【0 0 0 6】

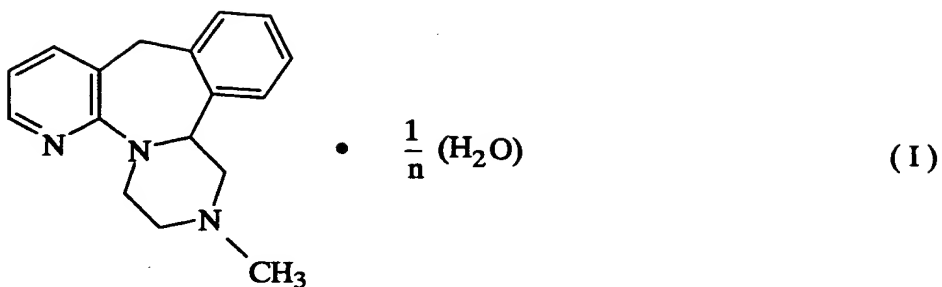
【課題を解決するための手段】

本発明は、

(1) 式 (I) :

【0 0 0 7】

【化 3】



【0 0 0 8】

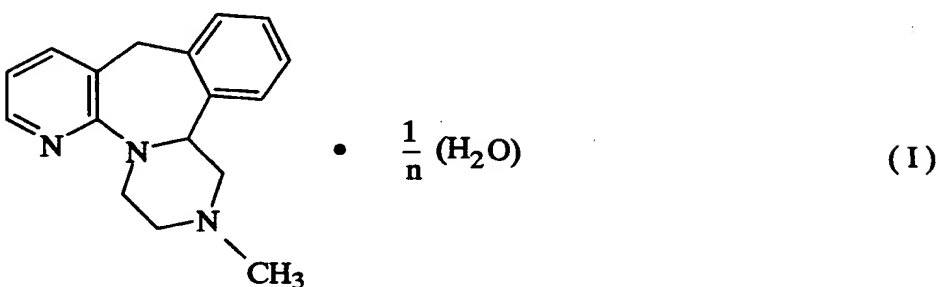
(式中、nは1～5の整数を示す)

で表わされるミルタザピン水和物、および

(2) 式 (I) :

【0 0 0 9】

【化 4】



【0 0 1 0】

で表わされるミルタザピン水和物を脱水することを特徴とするミルタザピンの製法

に関する。

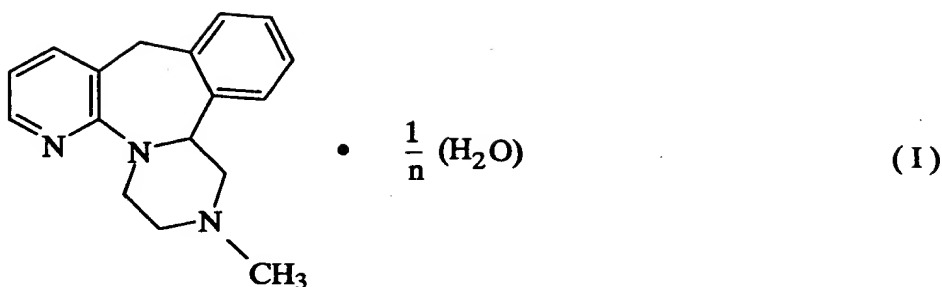
【0 0 1 1】

【発明の実施の形態】

本発明の式 (I) :

【0 0 1 2】

【化 5】



【0 0 1 3】

で表わされるミルタザピン水和物は、新規な化合物である。式 (I) において、 $n$  は 1 ～ 5 の整数であるが、2 または 3 であることが好ましい。

【0 0 1 4】

式 (I) で表されるミルタザピン水和物は、粗製ミルタザピンを出発物質として使用することにより、以下のようにして容易に調製することができる。なお、粗製ミルタザピンは、前記したように、純度が 95 ～ 99 % 程度のものであり、例えば、米国特許第 4,062,848 号明細書に記載されている方法によって調製することができる。

【0 0 1 5】

粗製ミルタザピンから式 (I) で表されるミルタザピン水和物を製造するにあたって、まず、粗製ミルタザピンを溶媒に溶解させる。

【0 0 1 6】

溶媒としては、例えば、メタノール、エタノールなどの低級アルコール；ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル；アセトンなどのケトン；酢酸メチルなどのエステル；ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの水溶性極性有機溶媒と水との混合溶媒が挙げられる。これらの水溶性極性有機溶媒のなかでは、メタノール、エタノールなどの低級アルコールと水との混合溶媒は、好適に使用しうるものである。なお、水溶性極性有機溶媒 100 重量部に対する水の量は、収率の向上ならびに純度および色相の改善の観点から、50 ～ 2000 重量部、好ましくは 400 ～ 1000 重量部であることが望ましい。

【0 0 1 7】

溶媒の量は、収率の向上ならびに純度および色相の改善の観点から、通常、ミルタザピン 1 0 0 重量部に対して 5 0 0 ~ 3 0 0 0 重量部、好ましくは 1 0 0 0 ~ 2 0 0 0 重量部であることが望ましい。

## 【 0 0 1 8 】

粗製ミルタザピンを有機溶媒に溶解させる際の温度は、特に限定がないが、通常、室温 ~ 8 0 °C、好ましくは 4 0 ~ 6 0 °C 程度であることが望ましい。

## 【 0 0 1 9 】

次に、得られた粗製ミルタザピン溶液に、純度および色相を改善するために、水を添加する。水の量は、純度および色相の改善の観点から、水溶性有機溶媒 1 0 0 重量部に対して 1 0 ~ 1 0 0 重量部程度であることが好ましい。

## 【 0 0 2 0 】

また、色相を改善するために、粗製ミルタザピン溶液に脱色炭を適宜添加してもよい。

## 【 0 0 2 1 】

次に、色相を改善するために、この脱色炭を添加した粗製ミルタザピン溶液の液温を 7 0 ~ 7 5 °C 程度の温度で 3 0 ~ 6 0 分間保温することが好ましい。

## 【 0 0 2 2 】

次に、脱色炭を濾別し、該脱色炭をメタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトン、酢酸メチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの有機溶媒で洗浄し、結晶形を揃えるために、2 0 ~ 3 0 °C 程度の温度まで冷却することが好ましい。

## 【 0 0 2 3 】

次に、得られたミルタザピン溶液には、収率向上の観点から、水を粗製ミルタザピン 1 0 0 重量部に対して 1 0 0 ~ 1 0 0 0 重量部程度の量で滴下することが好ましい。その後、得られた溶液を 0 ~ 5 °C 程度の温度にまで冷却することにより、ミルタザピン水和物の結晶が得られる。

## 【 0 0 2 4 】

なお、得られた結晶を濾取した後には、必要により、例えば、水、メタノール、エタノールなどの水溶性有機溶媒、または水と該水溶性有機溶媒との混合溶媒



で洗浄し、次いで乾燥させてもよい。

【0025】

かくして得られるミルタザピン水和物は、抗鬱剤として有用なミルタザピンの中間体として好適に使用しうるものである。

【0026】

次に、ミルタザピン水和物から、ミルタザピンを製造する方法について説明する。

【0027】

まず、ミルタザピン水和物を有機溶媒に溶解させる。この有機溶媒としては、tert-ブチルメチルエーテルなどのエーテル；トルエン、ヘキサンなどの炭化水素化合物などが挙げられる。これらのなかでは、tert-ブチルメチルエーテルは、本発明において好適に使用しうるものである。有機溶媒の量は、共沸により、十分にミルタザピン水和物に含まれている水を除去する観点および共沸後の有機溶媒の除去に長時間を要するのを回避する観点から、ミルタザピン水和物100重量部に対して300～1200重量部、好ましくは500～1000重量部とすることが望ましい。

【0028】

なお、ミルタザピン水和物を有機溶媒に溶解させる際の温度は、特に限定がないが、通常、室温～有機溶媒の沸点程度、好ましくは30～60℃程度であることが望ましい。

【0029】

次に、ミルタザピン水和物を有機溶媒に溶解させた溶液から水を該有機溶媒とともに共沸脱水させる。かかる共沸脱水は、例えば、常圧下で、50～90℃程度の温度に加熱することによって行なうことができる。なお、この操作は減圧下で行なうこともできる。このとき、該溶液に残存する有機溶媒量は、収率の向上ならびに純度および色相の改善の観点から、通常、ミルタザピン水和物100重量部に対して150～500重量部、好ましくは200～600重量部であることが望ましい。

【0030】

次に、有機溶媒と水とを共沸脱水させた溶液を、0～5℃程度の温度に冷却することにより、生成したミルタザピンを晶析させることができる。なお、この場合、収率の向上の観点から、30～180分間程度熟成することが好ましい。

【0031】

かくして得られたミルタザピンの結晶を濾取し、必要により、前記有機溶媒で洗浄し、乾燥することにより、ミルタザピンの結晶を回収することができる。

【0032】

ミルタザピンは、前記したように、抗鬱剤として有用な化合物である。

【0033】

【実施例】

次に、本発明を実施例に基づいてさらに詳細に説明するが、本発明はかかる実施例のみに限定されるものではない。

【0034】

参考例

300ml容のフラスコに、濃硫酸144gを仕込んだ後、2-(4-メチル-3-フェニルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-メタノール40gを添加し、30～40℃で8時間攪拌した。

【0035】

得られた反応混合物を、水258.8gを仕込んだ1L容のフラスコ内に滴下し、次いで水28.8gでフラスコ内を洗浄した。次に、この反応混合物のpHを25%水酸化ナトリウム水溶液で約1.8とし、脱色炭1.9gで脱色し、濾過し、水38gで洗浄した。

【0036】

次に、この洗浄後の溶液にトルエン60mlを添加し、次いで約50℃の25%水酸化ナトリウム水溶液を添加してこの溶液のpHを8.3とした。その後、この溶液を75～80℃で水層と有機層の二層に分液した。有機層に、55～60℃でヘプタン41gを滴下した後、0～5℃に冷却した。同温度で、1時間攪拌し、濾過した。

【0037】

得られた結晶を、トルエン 40 g とヘプタン 31 g の冷混合溶媒（約 0～5℃）で洗浄し、60℃で減圧乾燥したところ、黄色の粗製ミルタザピン 31.7 g が得られた。その収率は 84.6% であり、高速液体クロマトグラフィーによる純度（以下、HPLC 純度という）は 97.5% であった。

【0038】

#### 実施例 1

粗製ミルタザピン（HPLC 純度：98.4%）76 g をエタノール 180 g に 60℃で溶解し、これに水 228 g と脱色炭 760 mg を添加し、70～75℃で 30 分間保温した。この溶液を濾過し、脱色炭をエタノール 30 g で洗浄した後、得られた濾液および洗浄液を 20～30℃に冷却した。

【0039】

次に、この溶液に、水 836 g を 30 分間かけて滴下し、0～5℃で 1 時間冷却し、結晶を濾過し、エタノール 15 g と水 80 g の冷混合溶媒（約 0～5℃）で洗浄した。その後、この結晶を 70℃で乾燥して、ミルタザピン水和物の結晶 77.05 g を得た。得られたミルタザピン水和物の物性は、以下のとおりであった。

【0040】

- (1) 水分量：2.3 重量%
- (2) HPLC 純度：99.6%
- (3) 融点：121～123℃
- (4) 赤外吸収スペクトル：図 1 に示す。

【0041】

#### 実施例 2

実施例 1 で得られたミルタザピン水和物 71 g を tert-ブチルメチルエーテル 356 g に 50℃で溶解し、常圧で 55℃の温度で水と tert-ブチルメチルエーテルとを共沸脱水し、tert-ブチルメチルエーテル 255.3 g を留去した。

【0042】

次に、この溶液を 0～5℃に冷却し、30 分間熟成し、濾過した。得られた結晶を冷 tert-ブチルメチルエーテル（約 0～5℃）52 g で洗浄し、乾燥して白

色のミルタザピン 5 2 g を得た。このミルタザピンの H P L C 純度は、9 9 . 9 % であった。

【0 0 4 3】

比較例 1

粗製ミルタザピン（H P L C 純度：9 8 . 4 %）1 0 g をトルエン 1 3 g に 7 5 ° C で加熱溶解させ、脱色炭 5 0 0 m g で脱色し、濾過した後、0 ~ 5 ° C に冷却して晶析させた。その後、濾過して結晶を回収し、乾燥してミルタザピン 8 . 1 g を得た。色相は炭黄色で、メタノールに溶解しない不溶物が含まれていた。このミルタザピンの H P L C 純度は、9 8 . 8 % であった。

【0 0 4 4】

比較例 2

粗製ミルタザピン（H P L C 純度：9 8 . 4 %）1 0 g を tert- ブチルメチルエーテル 1 5 g に 5 5 ° C で溶解し、脱色炭 5 0 0 m g で脱色し、濾過し、0 ~ 5 ° C に冷却して晶析した。

【0 0 4 5】

得られた結晶を濾過し、乾燥してミルタザピン 8 . 6 g を得た。得られたミルタザピンの色相は炭黄色で、メタノールに溶解しない不溶物が含まれていた。このミルタザピンの H P L C 純度は、9 8 . 2 % であった。

【0 0 4 6】

【発明の効果】

本発明の製造方法によれば、粗製ミルタザピンから、本発明のミルタザピン水和物を介して高純度ミルタザピンを効率よく製造することができるという効果が奏される。

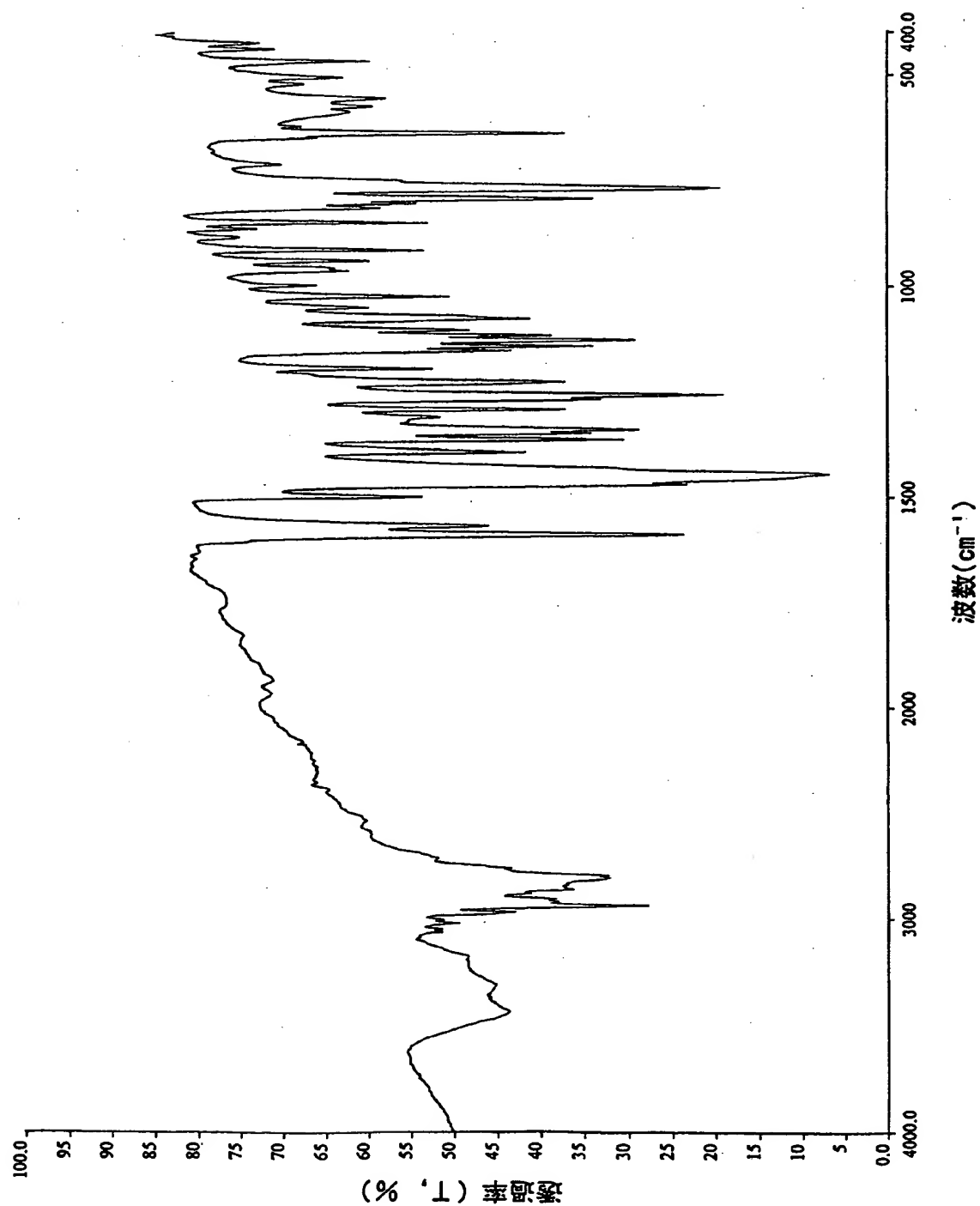
【図面の簡単な説明】

【図 1】

図 1 は、実施例 1 で得られたミルタザピン水和物の赤外吸収スペクトルを示す図である。

【書類名】 図面

【図 1】



【書類名】 要約書

【要約】

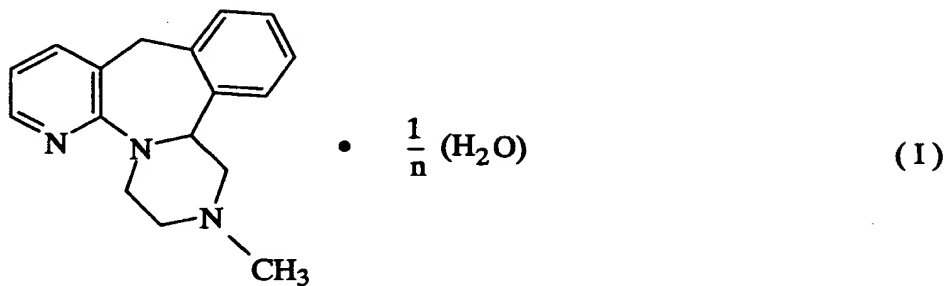
【課題】

粗製ミルタザピンから高純度ミルタザピンを効率よく製造しうる方法を提供すること。

【解決手段】

式 (I) :

【化 1】



(式中、nは1～5の整数を示す)

で表わされるミルタザピン水和物、および式 (I) で表わされるミルタザピン水和物を脱水することを特徴とするミルタザピンの製法。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [592120519]

1. 変更年月日 1992年 6月 4日  
[変更理由] 新規登録  
住 所 大阪市西淀川区歌島三丁目1番21号  
氏 名 住化ファインケム株式会社